



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Renastart
we wskazaniu:
przewlekła niewydolność nerek
u dzieci w wieku od 1. do 4. roku życia
Opracowanie na potrzeby oceny zasadności
wydawania zgody na refundację

Nr: OT.4311.7.2020

Data ukończenia: 27 maja 2020 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy - nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429, z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców - nie dotyczy.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2019 r., poz. 1010 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2019 r., poz. 1429) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz skrótów

AA	kwas arachidonowy
AKI	ostra niewydolność nerek
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BUN	mocznik azotu
CPD-BDA	Clinical Paediatric Dietetics - British Dietetic Association
DHA	kwas dokozaheksaenowy
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EPDWG	European Paediatric Dialysis Working Group
EU	Unia Europejska
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GFR	czynnik przesączania kłębuszkowego
GIS	Główny Inspektorat Sanitarny
KDIGO	Kidney Disease Improving Global Outcome
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KHA-CARI	The Kidney Health Australia - Caring for Australasians with Renal Impairment
KZN	kłębuszkowe zapalenie nerek
LCP	długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NUH-CRU	Nottingham University Hospitals - Children's Renal Unit
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
PChN / PCHN / CKD	przewlekła choroba nerek / chronic kidney disease
PNN	przewlekła niewydolność nerek
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RRT	leczenie nerkozastępcze
SNN	schyłkowa niewydolność nerek
śsspż	środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.)

Spis treści

Wykaz skrótów	3
Spis treści	4
1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Przedmiot i historia zlecenia	6
2.1. Korespondencja w sprawie	6
3. Problem zdrowotny	7
3.1. Problem zdrowotny.....	7
3.2. Liczebność populacji	8
3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych.....	8
3.2.2. Dane otrzymane z MZ	8
4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne	9
4.1. Technologia oceniana – opis	9
4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą	9
5. Opinie ekspertów klinicznych	12
6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	13
7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	16
8. Alternatywne technologie medyczne	17
9. Wskazanie dowodów naukowych	20
9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	20
9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	21
9.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Agencji.....	21
9.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	21
9.3. Ograniczenia badań i analizy	22
10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych 24	
10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	24
10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców	24
11. Kluczowe informacje i wnioski	26
12. Źródła.....	29
13. Załączniki.....	30
13.1. Strategie wyszukiwania publikacji	30
13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań	31

1. Podstawowe informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (DD-MM-RRRR)	06.05.2020
i znak pisma zlecającego	PLD.46434.7188.2019.AD

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastart, proszek, puszka á 400 g we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek u dzieci w wieku od 1. do 4. roku życia, sprowadzane z zagranicy w oparciu o art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2019 r., poz. 1252 z późn. zm.)¹

Typ zlecenia: art. 31e ust. 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz.U. z 2018 r., poz. 1510 z późn. zm.) w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2019 poz. 784 z późn. zm.)

zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia

zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Analizowane technologie medyczne:

- Renastart, proszek, puszka á 400 g
-

Do finansowania we wskazaniach:

- przewlekła niewydolność nerek u dzieci w wieku od 1. do 4. roku życia
-

¹ W zleceniu MZ jako podstawę prawną podano „art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2019 r. poz. 499, z późn. zm.)”. W związku z faktem, iż przedmiotem ww. zlecenia jest środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, przyjęto powyższy zapis za omyłkę pisarską.

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 05.05.2020 r., znak PLD.46434.7188.2019.AD (data wpływu do AOTMiT: 06.05.2020 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego²

- Renastart, proszek, puszka á 400 g

w wskazaniu przewlekła niewydolność nerek u dzieci w wieku od 1. do 4. roku życia, sprowadzanego z zagranicy zgodnie z art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2019 r., poz. 1252 z późn. zm.)³.

Wraz ze zleceniem otrzymano dane dotyczące wielkości refundacji w imporcie docelowym środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Renastart i Kindergen, sprowadzanych do Polski w ramach importu docelowego w ocenianym wskazaniu.

² żywność specjalnego przeznaczenia medycznego według nomenklatury EU (nazewnictwo obowiązujące od 20 lipca 2016 r. zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady UE nr 609/2013 z dnia 12 czerwca 2013 r., <https://gis.gov.pl/zywnosc-i-woda/kategorie-zywnosci-dla-okreslonych-grup/>)

³ W zleceniu MZ jako podstawę prawną podano „art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2019 r. poz. 499, z późn. zm.)”. W związku z faktem, iż przedmiotem ww. zlecenia jest środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, przyjęto powyższy zapis za omyłkę pisarską.

3. Problem zdrowotny

3.1. Problem zdrowotny

Definicja

Przewlekła choroba nerek (PChN) (przewlekła niewydolność nerek, ICD-10: N18) zgodnie z definicją KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcome*) to utrzymujące się > 3 miesięcy nieprawidłowości strukturalne lub czynnościowe nerek niosące konsekwencje dla zdrowia pacjenta. PChN jest klasyfikowane głównie na podstawie przyczyny, kategorii GFR (przesączanie kłębuszkowe, G1-G5) oraz albuminurii (wskaźnik zwiększonej przepuszczalności bariery, A1-A3) (patrz. tabela 1). Obecnie nie używa się określenia „przewlekła niewydolność nerek” (PNN), które odnosi się do kategorii G3-G5 PChN. Kategoria G5 to schyłkowa niewydolność nerek (SNN) lub mocznica.

Tabela 1. Kategorie i prognoza przewlekłej choroby nerek

				Kategorie przewlekłej albuminurii, opis i zakres		
				A1	A2	A3
				w normie do lekko podwyższone	umiarkowanie podwyższone	znacznie podwyższone
				< 30 mg/g < 3 mg / mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
Kategorie GFR (ml/min/1,73 m ²), opis i zakres	G1	prawidłowe lub zwiększone	≥ 90			
	G2	niewielkie zmniejszenie	68-89			
	G3a	zmniejszenie niewielkie do umiarkowanego	45-59			
	G3b	zmniejszenie umiarkowane do ciężkiego	30-44			
	G4	ciężkie zmniejszenie	15-29			
	G5	schyłkowa niewydolność nerek	<15			

Źródło: Szczeklik 2017, KDIGO 2017, OT.4311.13.2019, OT.4311.2.2020

Etiologia i patogenezę

PChN jest wynikiem czynnościowych lub anatomicznych nieprawidłowości różnych struktur nerki, natomiast PNN jest wynikiem zmniejszenia liczby czynnych nefronów w następstwie stwardnienia kłębuszków, zaniku cewek nerkowych i włóknienia tkanki śródmiąższowej nerek. Do najczęstszych przyczyn PChN należą: nefropatia cukrzycowa, kłębuszkowe zapalenie nerek (KZN) lub inna glomerulopatia, nefropatia nadciśnieniowa, ostre uszkodzenie nerek, cewkowo-śródmiąższowe choroby nerek, wielotorbielowate zwyrodnienie nerek, nefropatia niedokrwienna.

Źródło: Szczeklik 2017

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Zachorowalność roczna na PChN wynosi około 150/milion. Ekstrapolowana chorobowość w Polsce wynosi 4-5 mln (1,5 – 2 mln w kategorii G3).

Częstość występowania PChN wśród dzieci w wieku poniżej 16 lat wynosi 1,5-3 na 1 000 000. W Europie zachorowalność dla ostatniego stadium choroby nerek u dzieci <1. roku wynosi 9-16/milion/rok, czyli prawie dwukrotnie więcej niż dla całej populacji pacjentów w wieku 0-15 lat.

Źródło: EPDWG 2012, Szczeklik 2017, Whyte 2009

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Przewlekła choroba nerek wpływa na wiele układów, w tym wydzielania wewnętrznego (przemiana wapniowo-fosforanowa, wzrost), krwiotwórczy, odpornościowy oraz sercowo-naczyniowy. U dzieci z PChN dochodzi do zaburzeń odżywiania i niedoborów białka z takich powodów jak jadłowstręt, nudności i wymioty w przebiegu mocznicy, a także nieprawidłowe odczuwanie smaku. Szczególnie małe dzieci potrzebują odpowiedniej podaży kalorii w celu zapewnienia wzrostu oraz podaży białka umożliwiającej utrzymanie równowagi azotowej i zachowanie beztłuszczowej masy ciała. Niektórzy chorzy mogą wymagać dodatkowego żywienia przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomię, jeśli odżywianie doustne nie zapewnia osiągnięcia właściwej masy ciała i wzrostu. Ponieważ podczas dializowania dochodzi do utraty wielu witamin i składników mineralnych, dzieci leczone tą metodą wymagają uzupełniania witamin w diecie, zwłaszcza kwasu foliowego i witamin z grupy B oraz pierwiastków śladowych.

Źródło: OT.4311.13.2019, OT.4311.2.2020

3.2. Liczebność populacji

3.2.1. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 3 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano 2 opinie.

Niżej przedstawione opinie zostały przygotowane dla Agencji bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Tabela 2. Oszacowania rocznej liczebności ocenianej populacji pacjentów według ekspertów klinicznych

Ekspert	Wskazanie: <u>przewlekła niewydolność nerek u dzieci w wieku od 1. do 4. r.ż.</u>			
	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Prof. dr hab. n. med. Marcin Tkaczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej Instytut "Centrum Zdrowia Matki Polki" w Łodzi	30 w 5 PCHN	5	100%	Dane z rejestru dzieci leczonych nerkozastępczo i szacunki własne
	60 w 4 PCHN	10	100%	
	Brak badań epidemiologicznych i wiarygodnej możliwości estymacji w populacji dziecięcej	BD	10%	
Prof. dr hab. n. med. Maria Szczepańska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii dziecięcej Katedra i Klinika Pediatrii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach	Po kilkanaście przypadków w ośrodkach prowadzących dzieci z PChN (woj. śląskie ok. 30-40)	Dostępne dane dla woj. śląskiego 10-20 rocznie	20-25%	Własne szacunki na podstawie leczonych dzieci z PChN w poradni i oddziale; brak polskich rejestrów dzieci przed okresem dializoterapii

Ponadto, prof. M. Tkaczyk wskazał, że „wymagane jest doprecyzowanie kryteriów eGFR – stadium 4/5 PCHN.”

3.2.2. Dane otrzymane z MZ

Zgodnie z danymi otrzymanymi od Ministerstwa Zdrowia, w latach 2017-2020 zgody na refundację śsspż Renastart otrzymało od 3 do 12 pacjentów z ocenianym wskazaniem (niewydolność nerek u dzieci w wieku od 1. do 4. roku życia). Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 3. Liczba unikalnych numerów PESEL we wnioskach, które otrzymały zgodę na refundację śsspż Renastart w ramach importu docelowego

Wskazanie	Liczba pacjentów			
	2017	2018	2019	2020
niewydolność nerek u dzieci w wieku od 1. do 4. roku życia	12	5	5	3

4. Interwencja oceniana i alternatywne technologie medyczne

4.1. Technologia oceniana – opis

Tabela 4. Informacje o ocenianej technologii [Ulotki Renastart]

Nazwa śsspż	Renastart
Podmiot odpowiedzialny	Vitafo (Nestlé S.A.)
Postać i droga podania	Proszek do przygotowania roztworu do podawania dojelitowego*
Opakowanie	puszka 400 g zawierająca miarkę
Skład jakościowy i ilościowy	Renastart (100 g) = 477 kcal, 7,5 g białka, 60 g węglowodany (4 g cukry), tłuszcze 23 g Wysokoenergetyczny produkt z niską zawartością białek, wapnia, chlorku, potasu, fosforu i witaminy A. Zawiera białko serwatkowe, aminokwasy, węglowodany, tłuszcze, witaminy, składniki mineralne, pierwiastki śladowe i długołańcuchowe wielonienasycone kwasy tłuszczowe (LCP): kwas arachidonowy (AA) i dokozaheksaenowy (DHA).
Wskazania	Do stosowania w dietetycznym postępowaniu w niewydolności nerek u dzieci od narodzin do 10. roku życia [Renastart ulotka] oraz u dzieci od 1. roku życia [Renastart ulotka 2]
Dawkowanie	Zgodnie z zaleceniem lekarza lub dietetyka, przy uwzględnieniu wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta. Standardowy roztwór 20% otrzymuje się przez dodanie 1 miarki (7g) proszku do 30 ml wody.
Środki ostrożności	Może być stosowany wyłącznie u dzieci z potwierdzoną niewydolnością nerek pod ścisłym nadzorem medycznym. Odpowiedni dla pacjentów od urodzenia do 10. roku życia [Renastart ulotka] oraz od 1. roku życia [Renastart ulotka 2]. Nie może stanowić wyłącznego źródła żywienia. Wyłącznie do stosowania dojelitowego. Niemowlęta podczas karmienia powinny być nadzorowane przez cały czas. Nie podgrzewać preparatu w kuchenke mikrofalowej, nie gotować. Zalecane regularne czyszczenie zębów.

* Ulotka wskazuje, że śsspż Renastart przeznaczony jest do użytku dojelitowego, w tym przez zgłęb k nosowo-gardłowy, ale również przez karmienie butelką.

4.2. Dotychczasowe postępowanie administracyjne w Polsce z technologią ocenianą

Śsspż Renastart w 2020 roku był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u noworodków i niemowląt do 1. roku życia i uzyskał pozytywną opinię zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji (BIP Agencji: 22/2020).

Natomiast w roku 2018 śsspż Renastart był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek i uzyskał negatywną opinię zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji (BIP Agencji: 177/2017).

Ponadto, we wrześniu 2019 r. przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek był preparat o podobnym składzie – Kindergen. Uzyskał negatywną opinię zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji (BIP Agencji: 147/2019).

Szczegółowe informacje w tym zakresie zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Wcześniejsze rekomendacje Agencji dotyczące preparatów Renastart i Kindergen

Stanowiska Rady Przejrzystości/ Rekomendacje Prezesa	
Renastart	
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 20/2020 z dn. 2 marca 2020 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastart, proszek, puszka á 400 g, we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u noworodków i niemowląt do 1 roku życia.</p> <p><u>Główne argumenty decyzji:</u></p> <p>Brak jest przekonujących dowodów na skuteczność śsspż Renastart (poprawa stanu odżywienia i wzrostu, wydłużenie czasu do rozpoczęcia dializ itp.). Dwa badania u 15-18 chorych), wskazujące</p>

Stanowiska Rady Przejrzystości/ Rekomendacje Prezesa	
	<p>na skuteczność Renastartu w kontrolowaniu kaliemii i fosfatemii, przedstawiono tylko w formie abstraktu (Desloovere 2014, Armbrorst2019). W Polsce dostępne są leki obniżające stężenie potasu i fosforu.</p> <p>Według opinii powołanych przez AOTMiT ekspertów, Renastart powinien być refundowany u dzieci, w celu normalizacji kaliemii i fosfatemii oraz poprawienia bilansu energetyczno-białkowego i przygotowania do transplantacji nerki (osiągnięcia masy ciała ≥ 8 kg).</p>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 20/2020 z dn. 21 kwietnia 2020 r.	<p>Prezes Agencji rekomenduje wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego: Renastart we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u noworodków i niemowląt do 1. roku życia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W ramach analizy klinicznej odnaleziono badania, które wskazują na możliwe korzyści wynikające z zastosowania ocenianego preparatu w populacji opisanej ww. wskazaniem i dotyczące m.in. normalizowania poziomu potasu oraz zwiększania masy ciała dzieci. W procesie oceny wzięto pod uwagę, że odnalezione badania stanowią ograniczone źródło informacji dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Renastart ze względu na ich metodologię oraz brak typowych pełnotekstowych publikacji. Niemniej, zauważono także, że odnalezione dowody naukowe stanowią najlepsze dowody naukowe odnalezione w procesie analizy i oceny preparatu RenaStart. Ponadto, potencjalne korzyści kliniczne mają szczególnie istotne znaczenie w populacji noworodków i niemowląt do 1. roku życia z PNN, gdyż w ww. populacji możliwości normalizowania poziomu potasu oraz zwiększania masy ciała do wartości koniecznych przy kwalifikacji do transplantacji nerek są ograniczone.</p> <p>Wytyczne kliniczne oraz eksperci kliniczni pozytywnie odnoszą się do zastosowania wnioskowanego śsspż w postępowaniu dietetycznym u dzieci do 1. r.ż. z przewlekłą niewydolnością nerek. Zgodnie z opiniami ekspertów zastosowanie mieszanki dietetycznej w ww. populacji może przynieść największe korzyści (uzyskanie adekwatnego przyrostu masy ciała, pozwalającego na zakwalifikowanie dzieci do transplantacji nerki oraz poprawa rozwoju fizycznego). Według opinii ekspertów szczególną uwagę w procesie oceny zwrócono na wysokie koszty oraz ograniczone możliwości stosowania innych opcji terapeutycznych.</p>
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 8/2018 z dn. 8 stycznia 2018 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastart, proszek, puszka á 400 g, we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek (ICD-10: N18.0).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Główne argumenty decyzji: Brak jest twardych dowodów na skuteczność Renastart (poprawa stanu odżywienia i wzrostu, wydłużenie czasu do rozpoczęcia dializ itp.). Jedyne opisane badanie zostało opublikowane jako abstrakt (Desloovere 2014) i dotyczyło skuteczności Renastartu w zwalczaniu hiperkaliemii u 18 noworodków i dzieci od 0 do 3,5 r.ż (średnio 0,6 roku). W hiperkaliemii stosuje się w Polsce żywicę jonowymienną (Resonium), która jest refundowanym produktem o udowodnionej skuteczności.</p>
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 7/2018 z dn. 18 stycznia 2018 r.	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację produktu Renastart, proszek, puszka á 400 g we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek (ICD-10: N18.0).</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację produktu Renastart, proszek, puszka á 400 g we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek (ICD-10: N18.0).</p> <p>W ramach wyszukiwania dowodów naukowych odnaleziono jeden abstrakt konferencyjny, który nie dostarcza istotnych informacji na temat skuteczności stosowania wnioskowanej technologii w przewlekłej niewydolności nerek u dzieci. Brak jest m.in. danych dot. poprawy odżywienia dzieci, czy też wydłużenia okresu do rozpoczęcia dializ.</p> <p>W odnalezionych rekomendacjach podkreśla się, że produkt ten może być stosowany jako uzupełnienie diety, jednak podstawą procesu terapeutycznego w omawianym wskazaniu jest odpowiednie postępowanie dietetyczne.</p>
Kindergen	
Stanowisko Rady Przejrzystości nr 79/2019 z dnia 9 września 2019 r.	<p>Rada Przejrzystości uważa za niezasadne wydawanie zgód na refundację żywności specjalnego przeznaczenia medycznego Kindergen, proszek, puszka á 400 g, we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Brak jest dowodów na skuteczność Kindergenu. Koszt terapii jest o ok. 1/5 droższy od nowszego preparatu Renastart, którego refundację Rada zaopiniowała negatywnie w 2018 r., z powodu braku dowodów na poprawę istotnych punktów końcowych, takich jak poprawa stanu odżywienia i wzrostu, wydłużenie czasu do rozpoczęcia dializ itp. W Polsce są dostępne leki stosowane w hiperkaliemii i hiperfosfatemii.</p>

Stanowiska Rady Przejrzystości/ Rekomendacje Prezesa	
<p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 77/2019 z dnia 24 września 2019 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Kindergen we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę dostępne dowody naukowe, wytyczne kliniczne oraz stanowisko Rady Przejrzystości, uznaje za niezasadne finansowanie ze środków publicznych produktu Kindergen we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek.</p> <p>Nie odnaleziono badań, w których oceniano by skuteczność i bezpieczeństwo stosowania środka spożywczego specjalnego przeznaczenia medycznego o identycznym składzie jak technologia oceniana. Odnaleziono jedynie badanie retrospektywne Desloovere 2014, obejmujące pacjentów pediatrycznych z hiperglikemią z powodu choroby nerek otrzymujących Renastart oraz publikację Keung 2017, stanowiącą opis przypadku zastosowania preparatu Renastart u 31-tygodniowego niemowlęcia z niewydolnością nerek poddawanego dializie otrzewnowej. Należy mieć jednak na uwadze, że interwencja stosowana w badaniach nie jest tożsama ze składem preparatu Kindergen. Preparat Renastart w porównaniu do preparatu Kindergen zawiera dodatek długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (LCP). Mając powyższe na uwadze odnalezione dowody znacząco ograniczają możliwość wnioskowania nt. skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu Kindergen w rzeczywistej praktyce klinicznej. (...)</p> <p>Biorąc pod uwagę fakt, że nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających Kindergen, a także fakt, że w 2018 r. Prezes Agencji nie rekomendował wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego Renastart, o zbliżonym składzie do ocenianego produktu, w opinii Prezesa Agencji nie jest zasadne finansowanie ze środków publicznych ocenianej technologii medycznej we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek.</p>

Źródła: <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materialy-2020/6556-22-2020-zlc>,
<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/908-materialy-2019/6160-147-2019-zlc>, <http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materialy-2017/5251-177-2017-zlc>

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia, środek **Renastart** był sprowadzany w ramach importu docelowego w latach 2017-2020 (zakres przekazanych danych obejmował lata 2017-2020).

5. Opinie ekspertów klinicznych

Analitycy Agencji zwrócili się do 3 ekspertów klinicznych z prośbą o opinie w przedmiotowej sprawie. Do dnia zakończenia prac nad niniejszym raportem otrzymano 2 opinie.

Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję oceny technologii medycznych na zlecenie Ministra Zdrowia.

Tabela 6. Opinie ekspertów klinicznych dotyczące śsspż Renastart i jego finansowania

	Prof. dr hab. n. med. Marcin Tkaczyk Konsultant Wojewódzki w dziedzinie nefrologii dziecięcej Instytut "Centrum Zdrowia Matki Polki" w Łodzi	Prof. dr hab. n. med. Maria Szczepańska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii dziecięcej Katedra i Klinika Pediatrii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	<ol style="list-style-type: none"> 1. „Jest preparatem żywieniowym zaprojektowanym i wykorzystywanym jedynie w przewlekłej zaawansowanej niewydolności nerek. 2. Spełnia wymagania kompozycji białkowo-kalorycznej dla przewlekłej choroby nerek. 3. Stanowi element leczenia objawowego niewydolności nerek i kluczowy element profilaktyki powikłań typu osteodystrofii mocznicowej w tej grupie wiekowej. 4. Pozwala przyspieszyć kwalifikację do leczenia transplantacją nerki dzięki lepszemu rozwojowi biologicznemu dziecka.” 	<ol style="list-style-type: none"> 1. „zapobieganie zagrażającej życiu hiperkaliemii 2. zapobieganie powikłaniom kostnym, poprawa wzrastania 3. stosowanie Renastartu – u małych dzieci umożliwia uzyskanie adekwatnego przyrostu masy ciała, co pozwala na zakwalifikowanie dzieci do transplantacji nerki oraz poprawia rozwój fizyczny”
Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	„Nie znajdują przeciwwskazań do finansowania”	“Brak przyczyn”
Inne uwagi	„Przewlekła choroba nerek w zaawansowanych stadiach jest w wieku 1-4 lata chorobą rzadką o ciężkim klinicznym przebiegu z dużą liczbą powikłań stanowiących zagrożenie dla zdrowia i życia dziecka. Każde działanie przyspieszające rozwój dziecka i kwalifikację do transplantacji oraz redukujące liczbę powikłań powinno być podjęte – a modyfikacja diety dziecka polegająca na ograniczeniu składników o potencjalnie negatywnym znaczeniu (fosforany i potas) doskonale wpisuje się w te działania. Wymagane jest dookreślenie stadium przewlekłej choroby nerek kwalifikującego do tej terapii.”	-

Ekspersi jednogłośnie wskazali, że czas stosowania ocenianej technologii obejmuje okres do momentu skutecznego przeszczepienia nerki. Ponadto prof. Tkaczyk wskazał, że czas ten może obejmować okres do śmierci pacjenta lub kiedy mleko przestanie być spożywane: 36-48 i więcej miesięcy życia.

W zakresie możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związanych z objęciem refundacją ocenianej technologii prof. Tkaczyk wskazał na brak możliwości nadużyć w związku z tym, że „preparat jest dedykowany określonej grupie chorych”. Jednocześnie ekspert zwrócił uwagę, że „wymagane jest doprecyzowanie kryteriów eGFR – stadium 4/5 PCHN.” Natomiast prof. Szczepańska wskazała że problemem może być „zastosowanie poza wskazaniami medycznymi u dzieci zdrowych”.

Zdaniem prof. Tkaczyka grupę pacjentów, która najbardziej skorzysta ze stosowania ocenianej technologii stanowi „(...) populacja dzieci z eGFR < 30 ml. 4-5 stadium PCHN. Mniej zaawansowane stadia PCHN – odniosą mniejszą korzyść ze stosowania tej technologii.” Według prof. Szczepańskiej będą to „noworodki, niemowlęta, dzieci z PChN do ukończenia 3-4 roku życia, które w większości lub całości jedzą” oraz „dzieci powyżej 10 roku życia z przewlekłą chorobą nerek, które nie spożywają pokarmów płynnych jako wyłącznego sposobu odżywiania.”

6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych klinicznych dotyczących postępowania w ocenianym wskazaniu w dniu 21.05.2020 r. przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov/);
- Turning Research into Practice – TRIP (<https://www.tripdatabase.com/>);
- National Institute for Health and Care Excellence (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (<https://www.sign.ac.uk/our-guidelines.html>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre (<https://kce.fgov.be/>);
- National Health and Medical Research Council (<https://nhmrc.gov.au/>);
- New Zealand Guidelines Group (<https://www.health.govt.nz/about-ministry/ministry-health-websites/new-zealand-guidelines-group>);
- strony towarzystw naukowych związanych z chorobami nerek:
 - Polskie Towarzystwo Nefrologiczne, PTN (<https://ptnefro.pl/>),
 - Polskie Towarzystwo Nefrologii Dziecięcej, PTNFD (<http://ptnfd.org/>),
 - European Rare Kidney Disease Reference Network, ERKNET (<https://www.erknet.org/index.php?id=home>),
 - European Society for Paediatric Nephrology, ESPN (<https://espn-online.org/>),
 - International Pediatric Nephrology Association, IPNA (<http://www.ipna-online.org/>),
 - International Society for Peritoneal Dialysis, ISPD (<https://ispd.org/>),
 - National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, NKF KDOQI (https://www.kidney.org/professionals/guidelines/guidelines_commentaries, <https://www.ajkd.org/content/kdoqiguideines>),
 - International Society of Nephrology, ISN, Kidney Disease Improving Global Outcome, KDIGO (<https://kdigo.org/guidelines/>);
- strony towarzystw naukowych związanych z dietetyką:
 - Polskie Towarzystwo Dietetyki, PTD (<https://ptd.org.pl/>)
 - Polskie Towarzystwo Żywności Klinicznej Dzieci, PTDK (<http://www.ptzkd.org/new/>)
 - European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, ESPGHAN (<http://www.espghan.org/>),
 - European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN (<https://www.espen.org/guidelines-home/espen-guidelines>).

Odnaleziono wytyczne 6 instytucji⁴ dotyczące postępowania u dzieci między innymi z przewlekłą chorobą nerek (opisywano zalecenia dotyczące dzieci w wieku > 1 roku życia). Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Przegląd postępowania w ocenianym wskazaniu wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NUH-CRU 2018 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące leczenia przewlekłej niewydolności nerek powiązanej z zaburzeniami mineralnymi i kostnymi u dzieci i młodych ludzi</u></p> <p>Kluczowym elementem terapii jest ograniczenie fosforanów, które należy rozważyć u wszystkich pacjentów począwszy od drugiego stopnia zaawansowania CKD (przewlekła choroba nerek), chyba że stężenie fosforanów jest poniżej normalnego zakresu. Fosforany z roślin i źródeł organicznych są mniej wchłaniane i lepiej niż fosforany nieorganiczne w przetworzonej żywności. Ograniczanie fosforanów powinno odbywać się w połączeniu z zaleceniami dietetycznymi.</p>

⁴ Wytyczne odnaleziono na stronie Scottish Intercollegiate Guidelines Network (Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline, 2008) są oznaczone jako archiwalne, dlatego odstąpiono od ich prezentacji, <https://www.sign.ac.uk/archived-guidelines.html>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>Poziom wapnia również powinien być monitorowany. Wysokie spożycie wapnia (w tym wiążący fosforanów) jest związane ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Natomiast, niski poziom wapnia może być związany ze słabą mineralizacją kości i zaostrzać choroby kości.</p> <p>W celu utrzymania poziomów fosforanów w normie należy zastosować wapniowe lub niewapniowe wiążące fosforanów (w zależności od poziomów wapnia u chorego). Dodatkowo, należy rozważyć suplementację wit. D.</p> <p>Nowe metody leczenia stosowane u dorosłych są obecnie oceniane również wśród dzieci, np. cynakalceł.</p> <p>We wszystkich powyższych zaleceniach poziom dowodów naukowych oceniono na 2a.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych: 1a – metaanaliza badań RCT; 1b – przynajmniej badanie RCT; 2a – przynajmniej jedno dobrze zaplanowane nierandomizowane badanie kontrolowane; 2b – przynajmniej jedno badanie quasi-eksperymentalne innego typu; 3 – dobrze zaplanowane nieeksperymentalne badanie opisowe (np. porównawcze/korelacyjne, opisy przypadków); 4 – raporty zespołów ekspertów lub opinie i/lub doświadczenia kliniczne uznanych autorytetów; 5 – rekomendowana najlepsza praktyka w oparciu o doświadczenie autorów wytycznych</i></p>
<p>KDIGO 2017 (organizacja międzynarodowa)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p><u>Wytyczne dotyczą pacjentów z przewlekłą chorobą nerek – w szczególności z nieprawidłowościami w zakresie gospodarki mineralnej i metabolizmu kostnego</u> (poniżej opisano wyłącznie zalecenia dotyczące dzieci)</p> <p>U dzieci z PChN (G3a-G5D) zaleca się utrzymanie poziomu wapnia na poziomie odpowiednim do wieku (2C).</p> <p>Sugeruje się ograniczenie podaży fosforanów w diecie, również w połączeniu z innymi metodami leczenia hiperfosfatemii. (2D).</p> <p>W celu utrzymania poziomu wapnia odpowiedniego dla wieku można rozważyć podawanie kalcytriolu i analogów wit. D. (<i>brak poziomu dowodów</i>)</p> <p>U dzieci i młodzieży z nieprawidłowym wzrostem związanym z PChN, rekomenduje się leczenie rekombinowanym ludzkim hormonem wzrostu, po terapii skierowanej na niedożywienie i zaburzenia biochemiczne związane z PChN. (1A)</p> <p><i>Poziom i jakość dowodów naukowych: 1 – „zalecamy”; większość pacjentów powinno otrzymać rekomendowane działanie; 2 – „sugerujemy”; działanie można realizować w zależności od potrzeb i preferencji pacjenta.</i></p> <p><i>A – wysokiej jakości dowody naukowe, B – umiarkowanej jakości, C – niskiej jakości, D – bardzo niskiej jakości.</i></p>
<p>CPD-BDA 2015 (Wielka Brytania)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji</p>	<p><u>Wytyczne dotyczące żywienia klinicznego dzieci – rozdział nt. chorób nerek</u></p> <p>Jako preparaty do początkowego żywienia niemowląt z chorobami nerek wskazano Kindergen i Renastart. Jako sugerowane wskazania ww. środków przedstawiono: do stosowania u dzieci z CKD lub konserwatywnie leczoną ostrą niewydolnością nerek (AKI).</p> <p>W żywieniu przez zgłębnik nosowo-żołądkowy często stosowane są suplementy w celu zaspokojenia zapotrzebowania na białko w początkowych etapach leczenia.</p> <p>Dla niemowląt zalecane są standardowe preparaty na bazie serwatki (z niską zawartością elektrolitów i fosforanów). Kindergen i Renastart, są preparatami o niskiej zawartości fosforanów i potasu odpowiednimi dla dzieci z chorobami nerek. Wskazano, że mogą być one korzystne dla niemowląt nie otrzymujących leczenia nerkozastępczego (RRT) lub otrzymujących przerywaną hemodializę, gdy poziomy biochemiczne w surowicy są niestabilne. Inne wysokoenergetyczne preparaty dla niemowląt (Infatrini, Similac High Energy, SMA High Energy) mogą być użyteczne, jeśli biochemia krwi pozwala na RRT.</p> <p><u>Zaburzenia mineralne u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek</u></p> <p>W przypadku zaobserwowania nieprawidłowości biochemicznych należy niezwłocznie zastosować ograniczenia fosforanów.</p> <p>U niemowląt przez co najmniej 1-2 lata stosuje się standardowe preparaty dla niemowląt na bazie serwatki, ze względu na niską zawartość fosforanów. W przypadku utrzymującej się hiperfosfatemii w celu uregulowania poziomu fosforanów w surowicy można zastosować preparaty Kindergen lub Renastart, zwykle w połączeniu ze standardową mieszanką dla niemowląt na bazie serwatki. Należy przy tym wziąć pod uwagę to, że preparaty te mają obniżoną zawartość wapnia i potasu. U starszych dzieci można wprowadzić w ograniczonej ilości mleko krowie.</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano.</i></p> <p><i>Zalecenia powstały w oparciu o przegląd aktualnej literatury naukowej i medycznej i aktualną praktykę kliniczną w Wielkiej Brytanii. W przypadku braku dowodów naukowych, brano pod uwagę opinie ekspertów klinicznych. Wytyczne oficjalnie wspierane przez British Dietetic Association (BDA).</i></p>
<p>KDOQI 2008⁵ (USA)</p>	<p><u>Zalecenia dotyczące żywienia dzieci z przewlekłą chorobą nerek w stopniu 2-5 i 5D</u></p> <p>Zapotrzebowanie na energię u chorych dzieci należy uznać za 100% zalecanego dziennego spożycia odpowiedniego do wieku i BMI. (B) Należy rozważyć suplementację żywieniową, gdy podstawowe</p>

⁵ Na stronie amerykańskiej National Kidney Foundation wytyczne KDOQI 2008 są wskazane jako w dalszym ciągu obowiązujące (https://www.kidney.org/professionals/guidelines/guidelines_commentaries/nutrition-ckd), podobnie na stronie The European Rare Kidney Disease Reference Network, ERKnet (<https://erknet.org/index.php?id=193>)

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><u>Konflikt interesów:</u> część autorów zgłosiła potencjalny konflikt interesów</p>	<p>spożycie u pacjenta nie zaspokaja jego zapotrzebowania energetycznego oraz gdy nie osiąga się oczekiwanego tempa przyrostu masy ciała i / lub wzrostu odpowiedniego dla wieku. (B)</p> <p>Preferowanym sposobem żywienia chorych dzieci jest doustna dieta wysokoenergetyczna wraz z suplementami diety. (B) Gdy zapotrzebowanie na energię nie może być zaspokojone poprzez żywienie doustne, należy rozważyć karmienie przez zgłębnik. (B)</p> <p>Wśród wymienionych w zaleceniach produktów stosowanych u dzieci z przewlekłą chorobą nerek znajdują się: Kindergen, Magnacal Renal, Nepro with Carb Steady, Novasource Renal, Nutren Renal, RenalCal, Renilon 7.5, Suplena with Carb Steady.</p> <p><i>Siła rekomendacji: A – interwencja powinna być zastosowana; jakość dowodów jest wysoka lub dodatkowe uwagi przemawiają za „silną” rekomendacją; B – interwencja powinna być rozważona; jakość dowodów jest wysoka lub umiarkowana lub dodatkowe uwagi przemawiają za „umiarkowaną” rekomendacją; C – sugeruje się zastosowanie interwencji; jakość dowodów jest umiarkowana, niska lub bardzo niska lub rozważania potwierdzają słabą rekomendację opartą głównie na opinii ekspertów.</i></p>
<p>KHA-CARI 2005 (Australia)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> informacja o sponsorach dostępna na stronie: http://www.cari.org.au/sponsors.html</p>	<p><u>Zalecenia stanowią część wytycznych dotyczących opieki nad pacjentami z chorobami nerek i dotyczą zapotrzebowania energetycznego u dzieci</u></p> <p>U dzieci z PChN lub schyłkową niewydolnością nerek podaż energetyczna powinna być równa zalecanemu dziennemu spożyciu dla dzieci zdrowych. Jeśli zalecanej podaży energetycznej nie można utrzymać przy karmieniu doustnym, należy zastosować żywienie dojelitowe.</p> <p>Na podstawie odnalezionych badań wskazano, że utrzymanie podaży energetycznej równej zalecanego dziennego spożycia pomaga poprawić lub utrzymać prawidłowy rozwój dziecka (wzrost i masa ciała).</p> <p>Jako produkty przeznaczone do doustnego lub dojelitowego karmienia niemowląt i dzieci z przewlekłą chorobą nerek w wieku 0-5 lat wymieniono Kindergen (SHS) oraz standardową mieszankę dla niemowląt (ang. <i>standard infant formula</i>). Wskazano, że produkt Kindergen jest preparatem kompletnym pod względem odżywczym, wysokoenergetycznym o średniej zawartości białek, wysokiej zawartości sodu, niskiej potasu i fosforanów. Natomiast, standardowa mieszanka dla niemowląt jest kompletna pod względem odżywczym tylko w stosowaniu do 6 miesiąca życia dziecka i zawiera średnią zawartość białek i niską fosforanów. Sugerowane wskazania dla ww. środków to: przewlekła niewydolność nerek, ostra niewydolność nerek, wysoki poziom potasu w surowicy, poliuria i utrata sodu. Stosowanie ich może wymagać dodatkowej podaży energii i sodu lub wodorowęglanów.</p> <p>Natomiast, jako produkty stosowane w celu żywienia przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomię wskazano Nepro (dzieci > 5 roku życia) oraz Suplena (dzieci > 2 roku życia).</p> <p><i>Poziom dowodów naukowych i siła rekomendacji: sugestie dla klinicystów oparte o dowody naukowe z poziomu III i IV (brak definicji poziomów – komentarz analityka Agencji).</i></p>

CPD-BDA – Clinical Paediatric Dietetics - British Dietetic Association; KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes; KDOQI – Kidney Disease Outcomes Quality Initiative; KHA-CARI - The Kidney Health Australia - Caring for Australasians with Renal Impairment; NUH-CRU – Nottingham University Hospitals - Children’s Renal Unit.

W większości wytycznych zaznaczono, że w przypadku dzieci z niewydolnością nerek należy szczególnie monitorować poziomy fosforanów i wapnia (NUH-CRU 2018, KDIGO 2017, CPD-BDA 2015), zapewnić odpowiednią podaż energetyczną oraz poprawić i utrzymać przyrost masy ciała i wzrost odpowiedni dla wieku (KDOQI 2008, KHA-CARI 2005). W wytycznych jednogłośnie zaznaczano, że leczenie należy prowadzić w połączeniu z zaleceniami dietetycznymi i / lub odpowiednią suplementacją.

Renastart został wymieniony jako preparat do żywienia dzieci z chorobami nerek w wytycznych brytyjskich z 2015 r. (CPD-BDA 2015). Wskazano, że śsspż Kindergen i Renastart, są preparatami o niskiej zawartości fosforanów i potasu odpowiednimi dla dzieci z chorobami nerek, przy czym nie podniesiono kwestii preferowania któregośkolwiek z nich.

Częściej produkt Renastart wymieniany był wśród wytycznych dotyczących noworodków i niemowląt do 1 r.ż. (patrz. raport OT.4311.2.2020 Renastart).

7. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W celu odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych żywności specjalnego przeznaczenia medycznego we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>, <http://www.pbs.gov.au/pbs/home>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego w dniu 21.05.2020 r. z użyciem słowa kluczowego *Renastart* odnaleziono jedną rekomendację dotyczącą finansowania ocenianego śsspż. **W 2013 r. PBAC zarekomendował do umieszczenia na liście produkt Renastart** (zapakowany w puszkę, z maksymalną ilością 4 i 5 powtórzeń, z ceną za gram proszku równoważną temu, zapakowanego w saszetki oraz pod tymi samymi warunkami, co Renastart w saszetkach⁶). W ramach rekomendacji wskazano, że produkt jest przeznaczony **do stosowania w populacji niemowląt lub małych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek wymagających leczenia dietą z niską zawartością białka i fosforu lub z niską zawartością białka, fosforu i potasu.**

⁶ The Pharmaceutical Benefits Scheme: <https://www.pbs.gov.au/medicine/item/2870C-9382T> [data dostępu: 21.05.2020 r.]

8. Alternatywne technologie medyczne

Według informacji otrzymanych od Ministerstwa Zdrowia w latach 2017-2020 w ocenianym wskazaniu wydawano zgody na sprowadzenie w ramach importu docelowego śsspż Kindergen. Preparat ten został również wymieniony w wytycznych klinicznych (rozdz. 6. niniejszego opracowania).

Zdaniem ekspertów do terapii alternatywnych należą: stosowanie restrykcji dietetycznych (dieta niedoborowa oparta na mleku krowim i mieszankach mlecznych, dieta z niską zawartością potasu i fosforanów), stosowanie dedykowanych preparatów mlecznych, stosowanie „wiązaczy” fosforanów w przewodzie pokarmowym w postaci tabletek czy „wiązaczy niewapniowych” np. chlorowodoru sewelameru oraz doraźnie żywic jonowymiennych (*Resonium*⁷). Prof. Szczepańska w swojej opinii jako preparaty mleczne o niskiej zawartości fosforanów i wapnia wskazała śsspż Renastart i Kindergen.

Biorąc pod uwagę, że spośród wymienionych technologii alternatywnych preparat Kindergen ma podobny skład i wskazanie do preparatu Renastart, uznano go za najbardziej odpowiedni komparator.

Poniższa tabela przedstawia stanowiska ekspertów klinicznych.

Tabela 8. Opinie ekspertów klinicznych w zakresie technologii alternatywnych

Przewlekła niewydolność nerek	Prof. dr hab. n. med. Marcin Tkaczyk Zastępca kierownika Kliniki Pediatrii, Immunologii i Nefrologii Instytut „Centrum Zdrowia Matki Polki” w Łodzi	Prof. dr hab. n. med. Maria Szczepańska Konsultant Wojewódzka w dziedzinie nefrologii dziecięcej Katedra i Klinika Pediatrii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach
Technologie obecnie stosowane w Polsce – odsetek pacjentów stosujących	<ul style="list-style-type: none"> Restrykcyjna dieta niedoborowa oparta na mleku krowim, mieszankach mlecznych – Standard postępowania wg. podręczników; Preparaty mleczne dedykowane PCHN z niewydolnością nerek – Stosowana u nielicznych ze względu na koszt. 	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie restrykcji dietetycznych (dieta z niską zawartością potasu i fosforanów a więc białka) możliwość stosowania doustnego lub doodbytniczego żywic jonowymiennych (<i>Resonium</i>) – doraźnie stosowanie „wiązaczy” fosforanów w przewodzie pokarmowym w postaci tabletek stosowanie „wiązaczy nie wapniowych” np. chlorowodorek sewelameru – kosztowne.
Technologia najtańsza	Restrykcyjna dieta niedoborowa oparta na mleku krowim, mieszankach mlecznych	<ul style="list-style-type: none"> stosowanie restrykcji dietetycznych (dieta z niską zawartością potasu i fosforanów a więc białka)
Technologia najskuteczniejsza	-	Ekspert wskazała, że żadna z powyższych technologii nie jest najskuteczniejsza – przyp. analityka Agencji

Ponadto, eksperci w ramach problemów związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia wskazali:

- „Leczenie dietą restrykcyjną i lekami hamującymi wchłanianie fosforanów oraz potasu jest trudne do prowadzenia w tej grupie wiekowej oraz z założenia powoduje niedobory białkowo-kaloryczne. Powoduje to zaburzenia wzrastania i niedożywienie w tej grupie wiekowej, która jest szczególnie wrażliwa na niedostatki dietetyczne. Udział produktów czysto mlecznych (mleka) u dzieci w wieku 13-48 miesięcy maleje z wiekiem, dlatego największe problemy mają dzieci z najmłodszego przedziału wiekowego. Koszty preparatów hamujących wchłanianie fosforanów i potasu z diety są znaczące dla pacjenta – nie są objęte refundacją i podnoszą koszt terapii. Preparaty mają dodatkowe działania niepożądane z przewodu pokarmowego opisane w CHPL. Część z nich nie może być stosowana u najmłodszych chorych.

Koszty preparatów mlecznych dedykowanych PCHN – są wysokie dla pacjenta.” – prof. Marcin Tkaczyk

- „Ze względu na występowanie hiperfosfatemii i zaburzeń mineralnych kości w PChN, zdecydowana większość dzieci z PChN wymaga zmniejszonego spożycia pokarmów zawierających fosfor w diecie. Może to być trudne do osiągnięcia, ponieważ wiele pokarmów zawiera fosforany, a odpowiednie spożycie fosforanu jest konieczne do prawidłowej mineralizacji kości i do osiągnięcia prawidłowego wzrastania. Hiperfosfatemia zwiększa ryzyko chorób sercowo-naczyniowych i zwapnienia naczyń.

⁷ Zgodnie z odnalezionymi danymi, produkt *Resonium A* (proszek doustny lub do sporz. zaw. doodbytniczej, 1,42 g Na+/15 g, 454 g) jest stosowany w lecznictwie zamkniętym, dostępny na receptę, a jego cena na podstawie portalu Pharmindex wynosi 229,96 PLN (produkt nier refundowany) [źródło: <https://www.mp.pl/pacjent/leki/lek/42616>, Pharmindex: *Resonium A*].

U pacjentów z wtórną nadczynnością przytarczyc i znaczną hiperfosfatemią spożycie fosforu w diecie powinno być ograniczone. Konieczne jest informowanie rodzin o zawartości fosforu w żywności, zwłaszcza w produktach mlecznych i źródłach żywności bogatych w białka, takie jak mięso, przetwory mleczne, sery.

Wreszcie, wielu pacjentów z zawansowaną PChN będzie wymagało stosowania środków wiążących fosfor. Ponieważ większość środków wiążących fosforany zawiera wapń, istnieje ryzyko wystąpienia zwapnień naczyniowych.

Już na etapie 3 stadium PChN, podwyższone poziomy fosforu zwiększają stężenie parathormonu (PTH). Podwyższone poziomy PTH powodują wysoki obrót kostny z utratą wapnia z kości (osteodystrofia grożąca złamaniem, zahamowanie wzrostu). To z kolei prowadzi do osadzania się wapnia w narządach i małych naczyniach. Zjawisko to nosi nazwę choroby metabolicznej kości w przebiegu PChN (ang. CKD-MBD).

Ograniczenie spożycia potasu w diecie jest kluczowym elementem leczenia pacjentów z PChN z hiperkaliemią. Ryzyko hiperkaliemii wzrasta wraz ze zmniejszeniem przesączania kłębuszkowego, niedrożnością dróg moczowych, rabdomiolizą, hemolizą, kwasicą, przy zastosowanym leczeniu diuretykami oszczędzającymi potas, inhibitorami enzymu konwertującego angiotensynę lub blokerami receptora angiotensyny. Zewnątrzkomórkowy potas wpływa na aktywność mięśni, zwłaszcza serca. Podwyższone stężenie potasu w surowicy może wywołać arytmie serca łącznie z zatrzymaniem serca. Funkcja mięśni może być także zmieniona przez hiperkaliemię.

Nie ma jednego produktu dojelitowego spełniającego potrzeby wszystkich małych dzieci z PChN. Warto zauważyć, że małe dzieci z CKD, szczególnie te poniżej 2 lat, są podatne na niedożywienie i często wymagają dodatkowego żywienia dojelitowego (takiego jak karmienie przez zgłębnik lub gastrostomię) w celu zachowania normalnego wzrostu stąd zastosowanie preparatów mlecznych o niskiej zawartości fosforanów i wapnia w diecie dzieci z PChN jest uzasadnione. Dotyczy to nie tylko dzieci z PChN poniżej 1 roku życia, ale też małych dzieci do 3-4 roku życia, a także starszych, u których pojedyncze posiłki mleczne ubogopotasowe i ubogofosforanowe są doskonałym uzupełnieniem niedoborowej diety wymuszonej przez chorobę zasadniczą czyli PChN.

- Znane są dwa produkty RenaStart i Kindergen.” – prof. Maria Szczepańska

W ramach potencjalnych problemów w związku ze stosowaniem ocenianej technologii prof. Marcin Tkaczyk wskazał:

„Nie widzę istotnych technicznych problemów z zastosowaniem technologii. Uważam, że powinna być zarezerwowana dla dzieci ze znacznym upośledzeniem czynności nerek czyli w fazie G4-5 PCHN, gdzie występuje klinicznie istotna retencja fosforanów i potasu. Co więcej w grupie, której dotyczy wniosek największe znaczenie technologia może mieć w przedziale wiekowym 13-24(36) miesięcy, gdzie mleko w postaci płynnej stanowi znaczący komponent diety dziecka (szczególnie takiego, co ma opóźnione wzrastanie i rozwój psychomotoryczny – częste w populacji objętej wnioskiem). Od ukończenia 12 miesiąca życia wzrasta udział przetworów mlecznych (jogurty, sery) w diecie dzieci, szczególnie w przedziale 36-48 mies. Wnioskowana technologia to mleko w postaci płynnej do picia a nie do przetworów.

Warto jednak zaznaczyć, że część dzieci z PCHN, które wiekowo spełniają kryteria do znacznego rozszerzenia diety, nadal z powodu zaburzeń rozwoju psychomotorycznego wykorzystują mleko jako główny posiłek dnia. W takim wypadku należy umożliwić im takie postępowanie drogą decyzji indywidualnej.”

Prof. Maria Szczepańska wskazała, że nie widzi potencjalnych problemów w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.

Komentarz analityka Agencji:

Z odnalezionych informacji wynika, że sśspż SHS Nutricia Kindergen jest odżywczym, kompletnym proszkiem zawierającym białko serwatkowe, węglowodany, tłuszcze, witaminy, składniki mineralne i pierwiastki śladowe z niskim poziomem potasu, chlorków, wapnia, fosforu i witaminy A. Kindergen zarejestrowano jako jedyne źródło odżywiania lub jako uzupełnienie żywienia w postępowaniu dietetycznym niemowląt i dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek, w sytuacjach gdy wymagana jest szybka nocna dializa otrzewnowa lub ciągła cykliczna dializa otrzewnowa [Kindergen ulotka]

Istotną różnicą pomiędzy sśspż Renastart a Kindergen wydaje się być zawartość w sśspż Renastart długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych (LCP): kwasu arachidonowego (AA) i kwasu dokozaheksaenowego (DHA) niezbędnych do rozwoju siatkówki i mózgu (informacje o sśspż Renastart przedstawiono w rozdz. 4.1. niniejszego opracowania). Ponadto, Renastart nie może być stosowany jako jedyne źródło żywienia. [OT.4311.13.2019, OT.4311.2.2020, NUH-CRU 2018]

W poniżej tabeli przedstawiono porównanie cen obu preparatów dostępnych w różnych krajach. Ceny podane w PLN przeliczono z uwzględnieniem kursów NBP z dnia 21.05.2020 r.

Tabela 9. Ceny preparatów Renastart i Kindergen

Kraj	Renastart Vitaflo	Kindergen SHS Nutricia
Polska - dane MZ	222,20 PLN za opakowanie á 400 g Źródło: pismo znak PLD.46434.7188.2019.AD z dnia 05.05.2020 r.	160,16 PLN za opakowanie á 400 g Źródło: pismo znak PLD.46434.7188.2019.AD z dnia 05.05.2020 r.
Wielka Brytania	36,20 £ za opakowanie 400 g (ok. 182,97 PLN) Źródło: http://www.chemist.net/food-drink-nutritional-drinks-nutritional-drinks-for-children/vitaflo/renastart-400g-pd-17830.html	43,99 £ za opakowanie 400 g (ok. 222,34 PLN) Źródło: http://www.chemist.net/food-drink-nutritional-drinks-nutritional-drinks-for-children/nutricia/kindergen-400g-pd-14203.html
Finlandia	78,73 € za opakowanie 400 g (ok. 357,16 PLN) Źródło: https://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication	95,32 € za opakowanie 400 g (ok. 432,42 PLN) Źródło: https://asiointi.kela.fi/laakekys_app/LaakekysApplication
Australia	1 358,27 \$ przy zamówieniu wynoszącym 4 opakowania po 400 g (ok. 922,57 PLN za 1 opak.) maksymalna opłata pacjenta: 41,00 \$ (ok. 111,39 PLN) Źródło: http://www.pbs.gov.au/medicine/item/2870C	862,75 \$ przy zamówieniu wynoszącym 16 opakowań po 400 g (ok. 146,50 PLN za 1 opak.) maksymalna opłata pacjenta: 41,00 \$ (ok. 111,39 PLN) Źródło: http://www.pbs.gov.au/medicine/item/8587Y

9. Wskazanie dowodów naukowych

9.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

W celu identyfikacji opracowań wtórnych oraz badań pierwotnych dotyczących stosowania śsspż Renastart we wskazaniu przewlekła niewydolność nerek przeprowadzono wyszukiwanie w następujących bazach informacji medycznej: Medline (via Pubmed), Embase (via Ovid) oraz The Cochrane Library.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 20.05.2020 r., z wykorzystaniem strategii, przedstawionych w zał. 13.1. niniejszego opracowania. W strategii wyszukiwania zastosowano jedynie kwerendy dotyczące ocenianej interwencji. Strategii wyszukiwania nie ograniczono pod kątem populacji, ocenianych punktów końcowych ani komparatorów. Strategię przygotowały i zaimplementowały w ww. bazach 2 osoby. Kryteria selekcji publikacji do niniejszego opracowania przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Kryteria selekcji badań do przeglądu Agencji

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> przewlekła niewydolność nerek <p><i>Komentarz: zgodnie ze zleceniem populację stanowią dzieci w wieku od 1. do 4. roku życia</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> Kryteria inne niż określone w kryteriach włączenia
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> Renastart 	
Komparator	<ul style="list-style-type: none"> dowolny 	
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa 	
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> dowody naukowe z najwyższego dostępnego poziomu wiarygodności zgodnie z wytycznymi Agencji 	
Inne	<ul style="list-style-type: none"> publ kacje w języku angielskim lub polskim. 	<ul style="list-style-type: none"> Kryteria inne niż określone w kryteriach włączenia.

Selekcję badań wykonywało 2 analityków pracujących niezależnie. Przegląd przeprowadzono dwuetapowo, najpierw dokonano selekcji badań po tytułach i abstraktach, a następnie w oparciu o pełne teksty publikacji. W przypadku rozbieżności, badania włączano/wyłączano w drodze konsensusu. Osiągnięto 100% zgodności między analitykami.

W ramach przeglądu systematycznego Agencji do analizy **włączono abstrakt konferencyjny Armborst 2020 przedstawiający wyniki badania obserwacyjnego z udziałem pacjentów z przewlekłą chorobą nerek**.

Ponadto, w rozdz. 9.2.2. „Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa” przedstawiono również wyniki posteru konferencyjnego Armborst 2019 wskazanego w ramach dowodów naukowych przedstawionych przez ankietowanych przez Agencję ekspertów klinicznych.

Przeszukano również rejestry badań (clinicaltrials.gov, <https://ichgcp.net/es/clinical-trials-registry/>), w wyniku czego odnaleziono 1 badanie:

- NCT02825784: A Multicenter Study to Evaluate the Nutritional Suitability of Renastart (Renastart)⁸.

Ze szczegółowego opisu metodyki wynika, że jest to wieloośrodkowe (3 ośrodki w Niemczech), otwarte, niekontrolowane badanie w celu oceny tolerancji i skuteczności odżywczej środka spożywczego Renastart (Vitaflo International Ltd) prowadzone wśród dzieci od narodzin do 10. roku życia z przewlekłą chorobą nerek (N=15). Według danych z clinicaltrials.gov wyniki tego badania nie zostały opublikowane (datę zakończenia badania przewidziano na maj 2019 r.).

⁸ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02825784> (data dostępu: 21.05.2020 r.)

Poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badania włączonego do przeglądu.

Tabela 11. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Armborst 2020 – abstrakt konferencyjny <u>Źródło finansowania:</u> brak danych	Wieloośrodkowe (trzy niemieckie ośrodki w Bonn, Essen i Kolonii), otwarte, badanie bez grupy kontrolnej. <u>Interwencja:</u> Renastart <u>Okres obserwacji:</u> 16 tygodni	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek: ≤ 10 lat ; rozpoznanie: przewlekła choroba nerek (CKD, ang. <i>chronic kidney disease</i>); <u>Liczba pacjentów włączonych do badania:</u> 12^A <u>Liczba pacjentów, u których raportowane wszystkie zaplanowane w badaniu wizyty:</u> 9	<ul style="list-style-type: none"> ocena skuteczności dietetycznej, ocena tolerancji produktu Renastart, ocena wzrostu, masy ciała, BMI, ocena parametrów biochemicznych, w tym: poziom a bumin, kreatynina, BUN (mocznik azotu), potas, wapń, fosfor.

^A – 2 pacjentów nie spełniło kryteriów włączenia; 1 pacjent został wykluczony z obserwacji w związku z podaniem go dializie otrzewnowej w 8 tyg. badania

9.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

9.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Agencji

Wyniki abstraktu konferencyjnego Armborst 2020:

Baseline:

- u żadnego z pacjentów na początku badania nie raportowano hiperkaliemii;
- 5/9 pacjentów miało poziom potasu w normie, u 4/9 pacjentów raportowano podwyższony poziom potasu;

16 tyg. obserwacji:

- raportowano stabilizację średnich wartości potasu, fosforu i BUN wśród pacjentów;
- przyrost masy ciała był adekwatny do wieku pacjentów;
- poziom albumin istotnie wzrósł;
- karmienie doustne oraz przez rurkę produktem Renastart oceniono jako dobrze tolerowane;
- smak produktu i zmiany dawkowania były akceptowane przez pacjentów;
- nie raportowano zdarzeń niepożądanych;
- żywienie śsspż Renastart kontynuowano u większości pacjentów również po zakończeniu badania.

Autorzy publikacji wskazali, że śsspż Renastart w kombinacji z mlekiem matki, standardową mieszanką dla niemowląt i / lub pokarmem stałym był skuteczny i bezpieczny w stosowaniu wśród dzieci z przewlekłą chorobą nerek. Poziom potasu utrzymywał się w normie i nie było potrzeby stosowania terapii obniżających potas. Podkreślono, że wymagane jest ścisłe monitorowanie stanu odżywienia pacjentów oraz regularne dostosowywanie dawki produktu.

9.2.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Na stronach URPL, GIS, EMA i FDA przeprowadzono przeszukiwanie w dniu 22.05.2020 r. i nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących stosowania śsspż Renastart.

Eksperti w ramach dowodów naukowych powołali się na następujące publikacje:

- „Levitt R. Zaritsky J Mak R: Nutritional challenges in Pediatric Chronic Kidney Disease w: red. Geary D Schaefer F Pedatric Kidney Disease, Springer 2016
- KDOQI Work Group (2009) KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 UPDATE AM J Kidney Dis 53 s-1-124. [KDOQI 2008]
- Rees L Shaw V (2007) Nutrition in children with CRF and on dialysis. *Pediatr Nephrol* 22 (10) 1689-1702.
- Parekh RS I wsp. (2001) Improved growth in young children with severe chronic renal insufficiency who use specified nutritional therapy *J Am Soc Neph* 12, 2418-2426.”

- „Keung. Renastart Use in an Infant on Peritoneal Dialysis. Adv Perit Dial. 2017 Jan;33(2017):79-83.
- Nelms CL. Optimizing Enteral Nutrition for Growth in Pediatric Chronic Kidney Disease (CKD). Front Pediatr. 2018 Aug; 2;6:214. doi:10.3389/fped.2018.00214. eCollection 2018.”
- „A Desloovere, J Vande Walle, A Raes, J Dehoorne Wykorzystanie Renastart w Belgii, Badanie Kliniczne, Szpital Uniwersytecki w Gandawie, Oddział Nefrologii Dziecięcej, Belgia. DOI: 10.13140/RG.2.1.1567.0800 ESPN 2014”
- „Deborah Armbrorst, Christina Taylan, Rainer Buscher and Bernd Hoppe, Deborah Armbrorst¹, Christina Taylan², Rainer B scher³ and Bernd Hoppe (...) Wieloośrodkowe, otwarte, niekontrolowane badanie w celu oceny dopuszczalności, tolerancji i przydatności odżywczej żywności medycznej (Renastart, Vitaflor International Ltd) specjalnie opracowanej w celu zaspokojenia wyjątkowych potrzeb  ywnieniowych dzieci od urodzenia do 10 lat z przewlekłą chorobą nerek.” [Armbrorst 2019]

Większość powyżej wymienionych doniesień naukowych **nie spełnia kryteriów włączenia do przeglądu systematycznego Agencji w niniejszym opracowaniu.**

Publikacja KDOQI 2008 została uwzględniona w niniejszym opracowaniu w rozdziale 6. Rekomendacje i wytyczne kliniczne.

Plakat konferencyjny Armbrorst 2019 został opisany w raporcie OT.4311.2.2020⁹:

„Badanie obejmowało 15 pacjentów w wieku poniżej 10. r.ż. z przewlekłą niewydolnością nerek z dietą niskobiałkową i dostosowanym poborem elektrolitów, w szczególności potasu. Badanie prowadzono w trzech niemieckich ośrodkach leczenia. Wyniki podawano dla 8. i 16. tygodnia okresu obserwacji.

W posterze konferencyjnym wskazano, że żywienie produktem Renastart jest dobrze tolerowane (brak szczegółowych wyników), nie raportowano zdarzeń niepożądanych, stęzenie potasu, fosforu i albumin utrzymywało się w normie¹⁰ (zarówno w baseline jak i w 8. i 16. tygodniu obserwacji), ponadto pacjenci przybierali na masie, przy czym poziom albumin wzrastał. Poziom mocznika azotu (BUN) w 8. i 16. tygodniu obserwacji w porównaniu do baseline był wyższy (w każdym punkcie obserwacji poziom BUN był powyżej normy⁶). Nie raportowano różnic istotnych statystycznie w żadnym ocenianym punkcie końcowym.”

Ponadto ekspert kliniczny ankietowany przez Agencję, prof. Marcin Tkaczyk wskazał, iż: „technologia wnioskowana nie ma badań radomizowanych i kontrolowanych wykazujacych wy szo  nad standardowym systemem  ywienia. Dla produktów dedykowanych w chorobach rzadkich (leków sierocych) nie ma naukowej potrzeby badań tego typu, gdyż zasadno  ich stosowania jest oczywista. W piśmiennictwie znajdujĄ się doniesienia oparte na przypadkach i serii przypadków. W innych krajach Europy wnioskowana technologia jest dostępną i refundowaną.”

9.3. Ograniczenia badań i analizy

Głównym ograniczeniem analizy jest brak dowod  naukowych wysokiej wiarygodności oceniajacych skuteczno  i bezpieczeństwo stosowania Renastart u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek. Preparat Renastart posiada niewiele, słabej jakości doniesień naukowych (dostępną dowody sĄ klasyfikowane na niskich poziomach w hierarchii dowod  naukowych – na podstawie wytycznych HTA Agencji z 2016 r.) potwierdzajacych przeciwdziałanie hiperkaliemii (Armbrorst 2020 – abstrakt konferencyjny oraz Desloovere 2014 badanie obejmujĄce 18 dzieci przedstawione w formie plakatu konferencyjnego – opisany szczegółowo w raporcie Agencji nr OT.4311.7.2017) i zapewnienie przyrostu masy ciała odpowiedniego do wieku pacjentów (Armbrorst 2020).

Należy podkreślić fakt, iż dotychczas nie opublikowano żadnych opracowa  pełnotekstowych z wynikami dotyczacyimi analizowanych pacjentów, pomimo, że datę zakończenia badania NCT02825784 odnalezione w rejestrze badań przewidziano na maj 2019 r. Liczebności analizowanych grup sĄ bardzo niskie (Armbrorst 2020: analiza wyników 9 pacjentów; Armbrorst 2020: analiza wyników 15 pacjentów).

Dodatkowo, wnioskowane wskazanie obejmuje dzieci w wieku od 1. do 4. roku życia, natomiast przedstawione doniesienia naukowe obejmowały populację szerszą niż wnioskowana, tj. dzieci do 10 r.ż. (brak szczegółowych danych).

⁹ W raporcie OT.4311.2.2020 opisano również publikację Keung 2017 (opis przypadku zastosowania preparatu Renastart u 31-tygodniowego niemowlęcia z niewydolnością nerek poddawanego dializie otrzewnowej), a w raporcie OT.4311.7.2017 – publikację Desloovere 2014 (badanie, w którym stosowano śsspż Renastart u dzieci z hiperkaliemią).

¹⁰ zakresy biochemii ogólnej przyjąto na podstawie: Hay WW, Levin MJ, Sondheimer JM, Deterding RR (red. wyd. pol.: Jackowska T), *Pediatrica Diagnostyka i leczenie*, Tom II, 2011.

Wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania śsspż Renastart u dzieci w wieku od 1. do 4. roku życia z przewlekłą niewydolnością nerek na podstawie dostępnych dowodów naukowych obarczone jest niepewnością.

Eksperci jako istotne klinicznie punkty końcowe w ocenianym wskazaniu wskazywali m.in.: przyrost masy i długości ciała (o 10-20%), szybszy rozwój psychomotoryczny, hamowanie rozwoju osteodystrogi mocznicowej, kwalifikację do przeszczepienia nerki (skrócenie okresu oczekiwania na przeszczepienie o 3-6 miesięcy), redukcję hiperkaliemii i hiperfosfatemii.

Preparaty Renastart i Kindergen mają zbliżony skład i wskazania do stosowania, główną różnicą jest brak w składzie preparatu Kindergen długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, niezbędnych do rozwoju siatkówki i mózgu oraz fakt, że preparat Kindergen w przeciwieństwie do Renastart jest wskazany jako jedyne źródło żywienia. Dla preparatu Kindergen, w opracowaniu Agencji nr OT.4311.13.2019, nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo jego stosowania u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek.

10. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

10.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Zgodnie z danymi przekazanymi przez Ministerstwo Zdrowia w latach 2017-2020 wydano łącznie 25 zgód na sprowadzenie produktu leczniczego Renastart w ramach importu docelowego, sprowadzając łącznie 943 opakowania, na łączną kwotę netto 209 534,60 PLN. W tym samym okresie sprowadzono również 1 640 opakowań produktu Kindergen za łączną kwotę 262 662,40 PLN. Szczegóły przedstawia poniższa tabela.

Zgodnie z danymi MZ (pismo znak: PLD.46434.7188.2019.AD z dnia 05.05.2020 r.) ceny jednostkowe preparatów Renastart oraz Kindergen to „średnie ceny netto sprzedaży leku do apteki”, które wynoszą odpowiednio 222,20 PLN za Renastart (za opakowanie, puszka á 400 g) i 160,16 PLN za Kindergen (za opakowanie, puszka á 400 g).

Tabela 12. Informacje przekazane przez Ministerstwo Zdrowia dotyczące refundacji w imporcie docelowym śsspż Renastart i Kindergen w latach 2017-2020

Nazwa preparatu, postać, dawka, opakowanie	Rok	Liczba wniosków – refundacja (rozpatrzonych pozytywnie)	Liczba unikalnych PESEL we wnioskach	Liczba sprowadzonych opakowań	Łączna kwota zgód na refundację [PLN netto]
Renastart proszek, puszka á 400g	2017	3	3	94	20 886,80
	2018	5	3	167	37 107,40
	2019	5	2	292	64 882,40
	2020	12	4	390	86 658,00
Łącznie:				943	209 534,60
Kindergen proszek, puszka á 400g	2017	4	4	400	64 064,00
	2018	10	4	495	79 279,20
	2019	6	1	460	73 673,60
	2020	5	1	285	45 645,60
Łącznie:				1 640	262 662,40

10.2. Wpływ na wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorców

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ średnia cena 1 opakowania preparatu Renastart sprowadzanego w latach 2017-2020 wynosi 222,20 PLN, natomiast preparatu Kindergen – 160,16 PLN.

Zgodnie z art. 39 ust.1 ustawy o refundacji śsspż, które nie posiadają pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej mogą być wydawane po wniesieniu przez świadczeniobiorcę odpłaty ryczałtowej za opakowanie jednostkowe, pod warunkiem wydania zgody na refundację takich produktów przez ministra właściwego do spraw zdrowia.

Szczegółowe dane dotyczące liczebności populacji przedstawiono w rozdz. 3.2. niniejszego opracowania. Dane te cechowały się następującymi ograniczeniami:

- dane przekazane przez MZ dotyczą wyłącznie wniosków pozytywnie rozpatrzonych i w związku z tym są niewystarczające do oszacowania potencjalnej populacji docelowej;
- dane wskazane przez prof. Szczepańską dotyczą wyłącznie woj. śląskiego, co zaniżałoby przewidywane wydatki podmiotu zobowiązanego do finansowania.

W związku z powyższym, jako maksymalną oszacowaną populację docelową przyjęto średnią liczbę wszystkich chorych wskazanych przez prof. Tkaczyka – ok. 90 pacjentów.

Na podstawie rozdz. 10.1. niniejszego opracowania oszacowano, że średni roczny koszt leczenia 1 pacjenta preparatem Renastart wynosi 17 461,22 PLN, natomiast preparatem Kindergen – 26 266,24 PLN (wartość jest ilorazem średniej rocznej wartości zgód na refundację oraz średniej rocznej liczby unikalnych PESEL we wnioskach z lat 2017-2020). Finansowanie preparatu Renastart w ramach importu docelowego w ocenianej

populacji liczącej około 90 pacjentów może wiązać się z wydatkami płatnika publicznego na poziomie ok. 1,6 mln PLN rocznie, natomiast finansowanie preparatu Kindergen na poziomie 2,4 mln PLN rocznie. Wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 13. Oszacowane roczne wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatów Renastart i Kindergen w ramach importu docelowego we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u dzieci w wieku od 1. do 4. roku życia

Nazwa preparatu, postać, dawka, opakowanie	Średnia roczna liczba pacjentów – oszacowania Agencji na podstawie opinii ekspertów	Średni roczny koszt leczenia 1 pacjenta – oszacowania Agencji na podstawie danych MZ [PLN]	Średnia roczna wartość zgód na refundację – oszacowania Agencji z uwzględnieniem danych MZ i ekspertów [PLN]
Renastart proszek, puszka á 400g	90	17 461,22	1 571 509,50
Kindergen proszek, puszka á 400g		26 266,24	2 363 961,60

Należy podkreślić, że na podstawie dostępnych danych nie jest możliwe wiarygodne oszacowanie wielkości wydatków na refundację, a otrzymane wyniki należy traktować z ostrożnością. Powyższe obliczenia mają charakter poglądowy, a przyjęte założenia cechują się wieloma ograniczeniami. Rzeczywista kwota refundacji może się znacząco różnić – w zależności od rzeczywistej ceny preparatów Kindergen i Renastart oraz liczby pacjentów wnioskujących o wydanie zgody na ich refundację w trybie art. 39 ustawy o refundacji.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Pismem z dnia 05.05.2020 r., znak PLD.46434.7188.2019.AD (data wpłynięcia do AOTMiT: 06.05.2020 r.), Minister Zdrowia na podstawie art. 31e ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2019 r. poz. 1373 z późn. zm.) oraz w związku z art. 39 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2020 poz. 357) zlecił zbadanie zasadności wydawania zgody na refundację w ramach importu docelowego środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego

- Renastart, proszek, puszka á 400 g

we wskazaniu przewlekłą niewydolność nerek u dzieci w wieku od 1. do 4. roku życia, sprowadzanego z zagranicy zgodnie z art. 29a ust. 5 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz.U. z 2019 r., poz. 1252 z późn. zm.)¹¹.

Śsspż Renastart w 2020 roku był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek u noworodków i niemowląt do 1. roku życia i uzyskał pozytywną opinię zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji (BIP Agencji: 22/2020).

Natomiast w roku 2018 śsspż Renastart był przedmiotem oceny Agencji we wskazaniu: przewlekła niewydolność nerek i uzyskał negatywną opinię zarówno Rady Przejrzystości, jak i Prezesa Agencji (BIP Agencji: 177/2017).

Problem zdrowotny

Przewlekła choroba nerek (ICD-10: N18) zgodnie z definicją KDIGO to utrzymujące się > 3 miesiące nieprawidłowości strukturalne lub czynnościowe nerek niosące konsekwencje dla zdrowia pacjenta. PChN jest klasyfikowane głównie na podstawie przyczyny, kategorii GFR (przesądzanie kłębuszkowe, G1-G5) oraz albuminurii (wskaźnik zwiększonej przepuszczalności bariery, A1-A3). Obecnie nie używa się określenia „przewlekła niewydolność nerek”, które odnosi się do kategorii G3-G5 PChN. Kategoria G5 to schyłkowa niewydolność nerek lub mocznica.

Zachorowalność roczna na PChN wynosi około 150/milion. Ekstrapolowana chorobowość w Polsce wynosi 4-5 mln (1,5 – 2 mln w kategorii G3).

Częstość występowania PChN wśród dzieci w wieku poniżej 16 lat wynosi 1,5-3 na 1 000 000. W Europie zachorowalność dla ostatniego stadium choroby nerek u dzieci <1 roku wynosi 9-16/milion/rok, czyli prawie dwukrotnie więcej niż dla całej populacji pacjentów w wieku 0-15 lat.

U dzieci z PChN dochodzi do zaburzeń odżywiania i niedoborów białka z takich powodów jak jadłowstręt, nudności i wymioty w przebiegu mocznicy, a także nieprawidłowe odczuwanie smaku. Szczególnie małe dzieci potrzebują odpowiedniej podaży kalorii w celu zapewnienia wzrostu oraz podaży białka umożliwiającej utrzymanie równowagi azotowej i zachowanie beztłuszczowej masy ciała. Niektórzy chorzy mogą wymagać dodatkowego żywienia przez zgłębnik nosowo-żołądkowy lub gastrostomię, jeśli odżywianie doustne nie zapewnia osiągnięcia właściwej masy ciała i wzrostu. Ponieważ podczas dializowania dochodzi do utraty wielu witamin i składników mineralnych, dzieci leczone tą metodą wymagają uzupełniania witamin w diecie, zwłaszcza kwasu foliowego i witamin z grupy B oraz pierwiastków śladowych.

Rekomendacje kliniczne i technologie alternatywne

Opisano wytyczne 5 instytucji dotyczące postępowania u dzieci między innymi z przewlekłą chorobą nerek (dotyczące dzieci w wieku > 1 roku życia).

W większości wytycznych zaznaczono, że w przypadku dzieci z niewydolnością nerek należy szczególnie monitorować poziomy fosforanów i wapnia (NUH-CRU 2018, KDIGO 2017, CPD-BDA 2015), zapewnić odpowiednią podaż energetyczną oraz poprawić i utrzymać przyrost masy ciała i wzrost odpowiedni dla wieku (KDOQI 2008, KHA-CARI 2005). W wytycznych jednogłośnie zaznaczano, że leczenie należy prowadzić w połączeniu z zaleceniami dietetycznymi i / lub odpowiednią suplementacją.

Renastart został wymieniony jako preparat do żywienia dzieci z chorobami nerek w wytycznych brytyjskich z 2015 r. (CPD-BDA 2015). Wskazano, że śsspż Kindergen i Renastart, są preparatami o niskiej zawartości fosforanów i potasu odpowiednimi dla dzieci z chorobami nerek, przy czym nie podniesiono kwestii preferowania któregośkolwiek z nich.

¹¹ W zleceniu MZ jako podstawę prawną podano „art. 4 ustawy z dnia 6 września 2001 r. Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2019 r. poz. 499, z późn. zm.)”. W związku z faktem, iż przedmiotem ww. zlecenia jest środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego, przyjęto powyższy zapis za omyłkę pisarską.

Zdaniem ekspertów do terapii alternatywnych należą: stosowanie restrykcji dietetycznych (dieta niedoborowa oparta na mleku krowim i mieszkankach mlecznych, dieta z niską zawartością potasu i fosforanów), stosowanie dedykowanych preparatów mlecznych, stosowanie „wiązaczy” fosforanów w przewodzie pokarmowym w postaci tabletek czy „wiązaczy niewapniowych” np. chlorowodorku sewelameru oraz doraźnie żywic jonowymiennych. Prof. Szczepańska w swojej opinii jako preparaty mleczne o niskiej zawartości fosforanów i wapnia wskazała śsspż Renastart i Kindergen.

Biorąc pod uwagę powyższe oraz fakt, że spośród wymienionych technologii alternatywnych preparat Kindergen ma podobny skład i wskazanie do preparatu Renastart, uznano go za najbardziej odpowiedni komparator.

Rekomendacje refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną rekomendację dotyczącą finansowania ocenianego śsspż. W 2013 r. PBAC zarekomendował do umieszczenia na liście Renastart, zapakowany w puszkę, z maksymalną ilością 4 i 5 powtórzeń, z ceną za gram proszku równoważną temu, zapakowanego w saszetki oraz pod tymi samymi warunkami co Renastart w saszetkach. W ramach rekomendacji wskazano, że produkt jest przeznaczony do stosowania w populacji niemowląt lub małych dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek wymagających leczenia dietą z niską zawartością białka i fosforu lub z niską zawartością białka, fosforu i potasu.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

Głównym ograniczeniem analizy jest brak dowodów naukowych wysokiej wiarygodności oceniających skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Renastart u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek. Preparat Renastart posiada niewiele, słabej jakości doniesień naukowych potwierdzających przeciwdziałanie hiperkaliemii i zapewnienie przyrostu masy ciała odpowiedniego do wieku pacjentów.

Dotychczas nie opublikowano żadnych opracowań pełnotekstowych z wynikami dotyczącymi powyżej analizowanej grupy pacjentów, a liczebność analizowanych prób jest bardzo niska.

Wnioskowane wskazanie obejmuje dzieci w wieku od 1. do 4. roku życia, natomiast abstrakt Armborst 2020 oraz plakat Armborst 2019 obejmowały populację szerszą niż wnioskowana, tj. dzieci do 10 r.ż. (brak szczegółowych danych).

Wyniki przeglądu systematycznego Agencji

Do analizy włączono abstrakt konferencyjny Armborst 2020 oraz poster konferencyjny Armborst 2019, w których przedstawiono wyniki badania obserwacyjnego z udziałem pacjentów z przewlekłą chorobą nerek.

W abstrakcie konferencyjnym Armborst 2020 (analiza wyników 9 pacjentów w wieku ≤ 10 r.ż. z PChN) wskazano, że u dzieci przyjmujących Renastart, **w zakresie skuteczności raportowano: stabilizację średnich wartości potasu, fosforu i BUN, przyrost masy ciała adekwatny do wieku, a także istotny wzrost poziomu albumin. W zakresie bezpieczeństwa** wskazano, że produkt był **dobrze tolerowany i nie raportowano zdarzeń niepożądanych**.

W posterze konferencyjnym Armborst 2019 (analiza wyników 15 pacjentów w wieku ≤ 10 r.ż. z PChN), wskazano, że żywienie produktem Renastart jest **dobrze tolerowane, nie raportowano zdarzeń niepożądanych, stężenie potasu, fosforu i albumin utrzymywało się w normie, pacjenci przybierali na masie, a poziom albumin wzrastał. Poziom mocznika azotu w 8. i 16. tygodniu obserwacji w porównaniu do baseline był wyższy** (w każdym punkcie obserwacji poziom BUN był powyżej normy). **Nie raportowano różnic istotnych statystycznie w żadnym ocenianym punkcie końcowym**.

Wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie stosowania śsspż Renastart u dzieci w wieku od 1. do 4. roku życia z przewlekłą niewydolnością nerek na podstawie dostępnych dowodów naukowych obarczone jest niepewnością.

Preparaty Renastart i Kindergen mają zbliżony skład i wskazania do stosowania, główną różnicą jest brak w składzie preparatu Kindergen długołańcuchowych wielonienasyconych kwasów tłuszczowych, niezbędnych do rozwoju siatkówki i mózgu oraz fakt, że preparat Kindergen w przeciwieństwie do Renastart jest wskazany jako jedyne źródło żywienia. Dla preparatu Kindergen, w opracowaniu Agencji nr OT.4311.13.2019, nie odnaleziono dowodów naukowych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo jego stosowania u dzieci z przewlekłą niewydolnością nerek.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z danymi przekazanymi przez MZ cena 1 opakowania preparatu Renastart („średnia cena netto sprzedaży leku do apteki”) sprowadzonego w latach 2017-2020 wyniosła 222,20 PLN, natomiast preparatu Kindergen 160,16 PLN. Zgodnie z oszacowaniami analityków Agencji średni roczny koszt leczenia preparatem Renastart 1 pacjenta wynosi 17 461,22 PLN, natomiast preparatem Kindergen – 26 266,24 PLN. Finansowanie preparatu Renastart w ramach importu docelowego w ocenianej populacji liczącej około 90 pacjentów może

wiązać się z wydatkami płatnika publicznego na poziomie ok. 1,6 mln PLN rocznie, natomiast finansowanie preparatu Kindergen na poziomie 2,4 mln PLN rocznie.

Opinie ekspertów

Ankietowani przez Agencję eksperci kliniczni (prof. Marcin Tkaczyk, prof. Maria Szczepańska) w swoich opiniach jednogłośnie opowiadali się za stosowaniem i refundacją śsspż Renastart u dzieci w wieku od 1. do 4. roku życia z przewlekłą chorobą nerek.

Do głównych argumentów stanowisk należały: wsparcie w zapobieganiu hiperkalemii, powikłaniom kostnym, umożliwienie uzyskania odpowiedniego przyrostu masy ciała pacjenta, istotne uzupełnienie leczenia objawowego i profilaktyki PChN (w tym przygotowanie do przeszczepu – eksperci jednogłośnie wskazali, że czas stosowania ocenianej technologii obejmuje okres do uzyskania skutecznego przeszczepienia nerki).

Prof. Marcin Tkaczyk wskazał, iż populację docelową należy doprecyzować w zakresie funkcji nerek – „wymagane jest doprecyzowanie kryteriów eGFR – stadium 4/5 PCHN”.

12. Źródła

Badania pierwotne	
Armorst 2020	Armorst D, Acceptability, tolerability, and nutritional suitability of the medical food Renastart in children from birth to 10 years of age with chronic kidney disease (CKD). <i>Nieren- und Hochdruckkrankheiten</i> , 2020 Conference(3): 111-112.
Armorst 2019	Armorst D, Taylan C, Büsher R, Hoppe B, A multicenter, open label, uncontrolled study to evaluate the acceptability, tolerability, and nutritional suitability of a medical food (Renastart, Vitaflo International Ltd) specially formulated to meet the unique nutritional needs of children from birth to 10 years with chronic kidney disease (CKD).
Rekomendacje kliniczne i finansowe	
CPD-BDA 2015	Shaw V, et al., <i>Clinical Paediatric Dietetics, Kidney Diseases</i> , chapter 12 (pages: 242-281) https://onlinelibrary.wiley.com/doi/book/10.1002/9781118915349
KDIGO 2017	KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD), volume 7 issue 1 July 2017
KDOQI 2008	KDOQI Work Group, KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary, <i>Am J Kidney Dis.</i> 2009 Mar;53(3 Suppl 2):S11-104 https://www.kidney.org/sites/default/files/docs/cpgpednutr2008.pdf
KHA-CARI 2005	The CARI Guidelines – Caring for Australians with Renal Impairment, Energy intake in children (January 2005) http://www.cari.org.au/CKD/CKD%20nutrition%20growth/Energy_intake_in_children.pdf
NUH-CRU 2018	Lunn A, Guideline for the Management of Chronic Kidney Disease associated Mineral and Bone Disorders in Children & Young People, 2018 https://www.nuh.nhs.uk/download.cfm?doc=docm93jjm4n3660.pdf&ver=6207
PBAC 2013	http://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2013-07/positive-recommendations
Pozostałe publikacje	
Desloovere 2014	Desloovere A et al. The use of Renastart in Belgium, a Trial, September 2014, ESPN 2014, DOI:10.13140/RG.2.1.1567.0800
EPDWG 2012	Zurowska AM., et al., Clinical practice recommendations for the care of infants with stage 5 chronic kidney disease (CKD5), <i>Pediatr Nephrol</i> (2013) 28: 1739–1748
Keung 2017	Keung LG. Renastart Use in an Infant on Peritoneal Dialysis. <i>Advances in Peritoneal Dialysis</i> 2017, 33: 79-83 (Selected papers from the Thirty-Seventh Annual Dialysis Conference Long Beach, California March 2017)
NCT02825784	„A Multicenter Study to Evaluate the Nutritional Suitability of Renastart (Renastart)” https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02825784
Kindergen ulotka	Kindergen leaflet, Renal Disease, Nutricia HCP https://www.nutriciahcp.com/uploadedFiles/Main/Sub_sites/ONS_Site/ons/shop/Kindergen(14).pdf
NBP	Kursy walut http://www.nbp.pl/home.aspx?f=/statystyka/kursy.html
OT.4311.2.2020 Renastart	http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2020/939-materiały-2020/6556-22-2020-zlc
OT.4311.7.2017 Renastart	http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2017/855-materiały-2017/5251-177-2017-zlc
OT.4311.13.2019 Kindergen	http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2019/6161-zlecenie-147-2019
Renastart ulotka	Renastart leaflet, Vitaflo https://www.nestlehealthscience.com/asset-library/Documents/Vitaflo/Renal/L0565_DC3_0915_RENASTART_WEB.pdf
Renastart ulotka 2	Renastart leaflet, Vitaflo https://renastartusa.com/media/1062/renastart-_datasheet.pdf
Rozporządzenie MZ w sprawie sprowadzania z zagranicy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 14 marca 2012 w sprawie sprowadzania z zagranicy środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego niezbędnych dla ratowania życia lub zdrowia (Dz.U. 2019 poz. 2035)
Szczekliak 2017	Gajewski P. (red.), <i>Interna Szczeklika 2017</i> , Myśliwiec M., Przewlekła choroba nerek, <i>Medycyna Praktyczna</i> , Krakow 2017 str 1532-1539
Whyte 2009	Whyte DA., Fine RN., <i>Przewlekła choroba nerek u dzieci</i> , <i>Pediatrics po Dyplomie</i> Vol. 13 Nr 4, Sierpień 2009

13. Załączniki

13.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 14. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) (data wyszukiwania: 20.05.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
1	Renastart.ab,kw,ti.	4
2	Rena Start.ab,kw,ti.	0
3	Rena.ab,kw,ti.	110
4	Start.ab,kw,ti.	199362
5	3 and 4	2
6	1 or 2 or 5	6

Tabela 15. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed) (data wyszukiwania: 20.05.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#4	Search ((Renastart) OR Rena Start) OR ((Rena) AND Start)	10
#3	Search (Rena) AND Start	9
#2	Search Rena Start	9
#1	Search Renastart	1

Tabela 16. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library (data wyszukiwania: 20.05.2020 r.)

Nr	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Renastart):ti,ab,kw	0
#2	(Rena Start):ti,ab,kw	2
#3	(Rena):ti,ab,kw AND (start):ti,ab,kw	2
#4	#1 OR #2 OR #3	2

13.2. Diagram metodologii dotyczącej włączania badań

